

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2001 (08.02.01)	
International application No. PCT/EP00/05416	Applicant's or agent's file reference LEA33762-WO
International filing date (day/month/year) 13 June 2000 (13.06.00)	Priority date (day/month/year) 26 June 1999 (26.06.99)
Applicant MAIS, Franz-Josef et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 18 December 2000 (18.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer R. E. Stoffel Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/00591 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05416
- (22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2000 (13.06.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 29 353.8 26. Juni 1999 (26.06.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAIS, Franz-Josef [DE/DE]; Otto-Hahn-Str. 164, D-40591 Düsseldorf (DE). CRAMM, Günther [DE/DE]; Am Sonnenhang 38, D-51381 Leverkusen (DE). KLAUSENER, Alexander [DE/DE]; Schiffgesweg 18, D-50259 Pulheim (DE). STEFFAN, Guido [DE/DE]; Im Herzogenfeld 52, D-51519 Odenthal (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

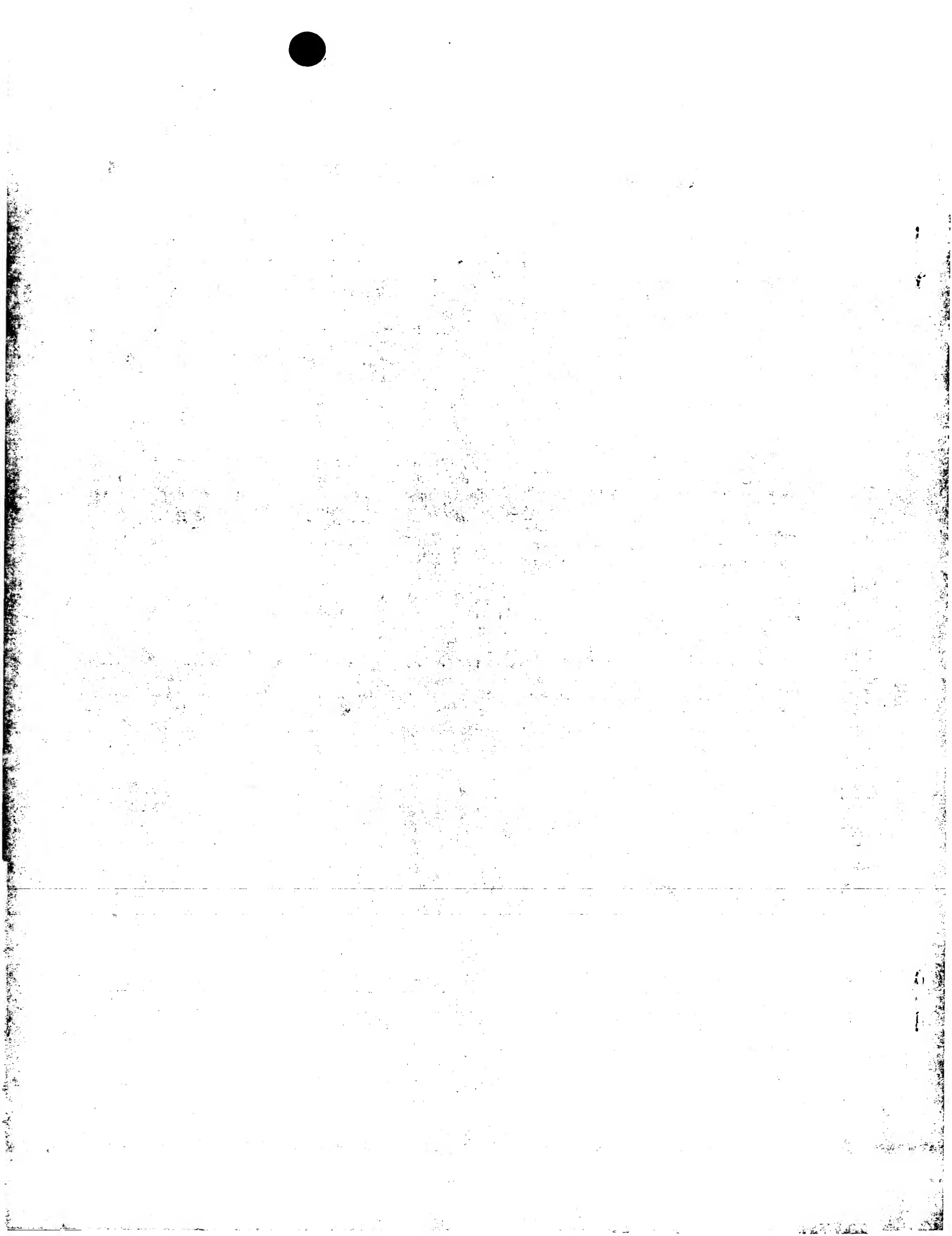
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 4,6-DICHLOROPYRIMIDINE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4,6-DICHLORPYRIMIDIN

(57) Abstract: The inventive 4,6-dichloropyrimidine is advantageously produced by reacting 4-chloro-6-hydroxypyrimidine with an acid chloride.

(57) Zusammenfassung: 4,6-Dichlorpyrimidin wird in vorteilhafter Weise hergestellt, indem man 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin mit einem Säurechlorid umsetzt.

WO 01/00591 A2



Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin aus 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin. 4,6-Dichlorpyrimidin ist ein wertvolles Zwischenprodukt zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln.

Es sind eine Reihe Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin bekannt, siehe beispielsweise WO96/23776, EP-A-697 406, EP-A-745 593, WO 95/29166, DE-A-19 53 129 und GB 2 325 224. Bei diesen Verfahren wird jedoch immer von 4,6-Dihydroxypyrimidin ausgegangen.

Es ist auch bekannt (siehe Res. Discl. n 391, 690-691 (1996)), daß man 4,6-Dichlorpyrimidin durch Umsetzung von 4-Chlor-6-methoxypyrimidin mit einem Chlorierungsmittel der Formel R_3PCl_2 umsetzen kann.

Die DE-A-44 08 404 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Chlorpyrimidinen, unter anderem auch von 4,6-Dichlorpyrimidin. Als Ausgangsmaterial werden allgemein Hydroxypyrimidine genannt, nicht jedoch Chlorhydroxypyrimidine. Gemäß dieser Literaturstelle wird weiterhin mit $POCl_3$ unter Zusatz von Aminen oder Aminhydrochloriden chloriert.

Es ist noch kein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin bekannt, bei dem man von 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin ausgeht und in einfacher Weise das gewünschte Produkt erhält.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin mit einem Säurechlorid umsetzt.

Als Säurechloride kommen organische und anorganische Säurechloride in Frage, beispielsweise PCl_3 , $POCl_3$, PCl_5 , $R-PCl_2$, $R-PCl_4$, $R-POCl_2$ und R_3PCl_2 , wobei R

für gegebenenfalls substituiertes C₆-C₁₀-Aryl oder gegebenenfalls substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl steht, Säurechloride der Formel R'-CO-Cl mit R' = Chlor, C₁-C₁₀-Alkoxy, C₆-C₁₀-Aryloxy, -O-CCl₃, -CO-Cl, C₅-C₁₁-Heteroaryloxy mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, wobei die Alkoxy-, Aryloxy- und Heteroaryloxyreste gegebenenfalls substituiert sein können sowie SOCl₂.

Die Säurechloride sind für sich alleine wirksam. Insbesondere sind keine Zusätze von Katalysatoren notwendig wie Amiden (etwa Diethylformamid), Aminen oder organischen Phosphorverbindungen (siehe EP-A-95 637).

Der Zusatz solcher grundsätzlich bekannter Katalysatoren ist jedoch möglich.

Es ist auch möglich Mischungen von Säurechloriden einzusetzen, dies ist jedoch nicht bevorzugt.

Es ist weiterhin möglich, das benötigte Säurechlorid in situ zu erzeugen. Beispielsweise kann man R₃PCl₂ aus R₃P und Chlor oder aus R₃P=O und einem Chlorierungsmittel, z.B. PCl₃, Phosgen oder SOCl₂ erzeugen.

Es ist weiterhin möglich, nicht nur isoliertes 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin einzusetzen, sondern auch ein Reaktionsgemisch, das 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin enthält und beispielsweise aus der Spaltung von 4-Chlor-6-methoxypyridin stammt. Man kann das erfindungsgemäß einzusetzende Säurechlorid direkt in das Reaktionsgemisch aus der Spaltung von 4-Chlor-6-methoxypyrimidin eindosieren.

In das erfindungsgemäße Verfahren setzt man im allgemeinen mindestens 1 mol Säurechlorid pro Mol 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin ein. Vorzugsweise beträgt diese Menge 1 bis 3 mol.

Als Lösungsmittel kommen grundsätzlich solche in Frage, die die durchzuführende Reaktion nicht negativ beeinflussen. Beispiele sind aliphatische Lösungsmittel wie

Alkane, Cycloalkane und Halogenalkane, aromatische Lösungsmittel wie Benzol, Xylol, Toluol, Chlorbenzol, Benzotrifluorid, p-Chlorbenzotrifluorid und Anisol, wobei die aliphatischen und aromatischen Lösungsmittel gegebenenfalls weiter substituiert sein können, Nitrile wie Acetonitril und Benzonitril, N-haltige Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Lactame und cyclische Harnstoffe und Ether und Polyether der verschiedensten Art. Auf Lösungsmittel kann man verzichten, wenn man flüssige Säurechloride, vorzugsweise im Überschuß einsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann man z.B. bei Temperaturen im Bereich 0 bis 200°C, bevorzugt bei 20 bis 175°C, besonders bevorzugt bei 30 bis 150°C, durchführen. Der Druck ist nicht kritisch. Man kann beispielsweise bei 0,1 bis 50 bar, bevorzugt bei 0,5 bis 5 bar, arbeiten. Besonders bevorzugt arbeitet man bei Normaldruck.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in verschiedenen Ausführungsformen durchgeführt werden, beispielsweise diskontinuierlich, diskontinuierlich in Schüben oder kontinuierlich. Eine mögliche Verfahrensweise ist wie folgt: Man legt ein Säurechlorid gegebenenfalls mit einem Lösungsmittel vor und gibt 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin zu. Danach kann man bei der gewünschten Temperatur rühren, bis die Umsetzung zum 4,6-Dichlorpyrimidin weitgehend oder vollständig abgelaufen ist. Man kann auch 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin in Lösung oder als Suspension vorlegen und das Säurechlorid zudosieren. Auch andere Vorgehensweisen sind denkbar.

Die Aufarbeitung des nach der Reaktion vorliegenden Reaktionsgemisches kann beispielsweise durch Extraktion des hergestellten 4,6-Dichlorpyrimidins mit einem Lösungsmittel und anschließender Destillation des Extraktes erfolgen. Man kann auch das nach der Reaktion vorliegende Gemisch mit Wasser versetzen und dann 4,6-Dichlorpyrimidin abtrennen. Man kann auch das gesamte Reaktionsgemisch destillieren oder zunächst eine Rückchlorierung mit Cl_2/PCl_3 oder PCl_5 durchführen und anschließend destillieren. Auch andere Ausführungsformen und Aufarbeitungsmöglichkeiten sind denkbar.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin ist wesentlich einfacher als die Verfahren des Standes der Technik. Es benötigt keine Katalysatoren oder Hilfsstoffe wie Amide, organische Phosphorverbindungen, Amine oder Amin-Hydrochloride. Es ist zudem bei Verwendung von flüssigen Säurechloriden ohne Lösungsmittel durchführbar, was die Aufarbeitung sehr vereinfacht.

Beispiele

Beispiel 1

5 In einem Rührgefäß wurden 100 Gew.-Teile Chlorbenzol, 13,1 Gew.-Teile 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin und 36,6 Gew.-Teile Dichlortriphenylphosphoran vorgelegt. Danach erhitzte man unter Rühren auf 100°C und rührte 3 Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mittels HPLC ein Gehalt von
10 9,95 Gew.-% 4,6-Dichlorpyrimidin im Reaktionsgemisch gefunden. Unter Berücksichtigung der Auswaage von 144,3 Gew.-Teilen an Reaktionsgemisch ergab sich somit eine Ausbeute von 96,7 % der Theorie. 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin wurde im Reaktionsgemisch nur noch in Spuren gefunden.

Beispiel 2

15 In einem Rührgefäß wurden 100 Gew.-Teile Thionylchlorid, 30 Gew.-Teile Triphenylphosphinoxid und 26,1 Gew.-Teile 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin vorgelegt und unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Nach 6 Stunden wurde die Umsetzung abgebrochen und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur 130,1 Gew.-Teile Reaktions-
20 gemisch erhalten, das mittels HPLC analysiert wurde. Es wurde ein Gehalt von 22,04 Gew.-% 4,6-Dichlorpyrimidin gefunden, entsprechend einer Ausbeute von 99,2 % der Theorie. 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin war nach der Umsetzung nur noch in Spuren im Reaktionsgemisch enthalten.

Beispiel 3

25 In einem Rührgefäß wurden 130 Gew.-Teile Phosphoroxychlorid und 26,1 Gew.-Teile 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin vorgelegt und unter Rühren auf 100°C erhitzt. Nach 30 Minuten bei 100°C war die Umsetzung beendet. Die Auswaage an Reak-
30 tionsgemisch nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur betrug 152,3 Gew.-Teile.

Seine Analyse mittels HPLC ergab einen Gehalt von 19,25 % 4,6-Dichlorpyrimidin, entsprechend einer Ausbeute von 98,4 % der Theorie.

5 Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch bei 50 bis 60°C fünfmal mit je 100 Gew.-Teilen Methylcyclohexan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum eingedampft. Es blieb ein fester Rückstand von 30,8 Gew.-Teilen zurück. Dessen mittels HPLC ermittelter Gehalt an 4,6-Dichlorpyrimidin betrug 95,8 %, entsprechend einer Ausbeute von 99,0 % der Theorie.

10 Beispiel 4

Es wurde verfahren wie in Beispiel 3 und nach dem Abkühlen ein Reaktionsgemisch in einer Auswaage von 152,8 Gew.-Teilen und mit einem mittels HPLC analysierten Gehalt an 4,6-Dichlorpyrimidin von 19,18 % erhalten, entsprechend einer Ausbeute
15 von 98,3 % der Theorie.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 33,0 Gew.-Teilen PCl_3 versetzt, auf 80°C erhitzt und unter Rühren im Verlauf von einer Stunde mit 14,2 Gew.-Teilen Chlor begast. Danach wurde zunächst bei Normaldruck, dann bei leichtem Vakuum
20 (200 mbar) und einer Sumpftemperatur bis 65°C das Phosphoroxychlorid abdestilliert. Anschließend wurde bei 100 mbar destilliert. Man erhielt 4,6-Dichlorpyrimidin in einer Menge von 27,8 Gew.-Teilen mit einem Gehalt von 99,0 % (HPLC). Das entspricht einer Ausbeute von 92,4 % der Theorie.

25 Beispiel 5

Es wurden 100 Gew.-Teile Dichlorphenylphosphinoxid und 20,08 Gew.-Teile 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin vorgelegt und das Gemisch unter Rühren auf 100°C erhitzt. Nach 7 Stunden wurde unterbrochen und auf Raumtemperatur abgekühlt. Es
30 wurden 116,0 Gew.-Teile Reaktionsgemisch erhalten, das gemäß HPLC-Analyse einen Gehalt von 16,04 % 4,6-Dichlorpyrimidin und von 3,05 % 4-Chlor-6-hydroxy-

pyrimidin aufwies. Das entspricht einer Ausbeute von 81,2 % 4,6-Dichlorpyrimidin und 17,6 % unumgesetztem Ausgangsprodukt.

Beispiel 6

5

In einem Rührgefäß legte man 100 Gew.-Teile Chlorbenzol, 26,1 Gew.-Teile 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin und 10 Gew.-Teile Dimethylformamid vor. Man erhitze unter Rühren auf 100°C und leitete im Verlaufe von 4 Stunden 99 Gew.-Teile Phosgen gleichmäßig schnell ein. Danach leitete man bei 100°C 1 Stunde lang Stickstoff zum Ausblasen von Phosgenresten ein. Man kühlte auf Raumtemperatur und erhielt so 130,5 Gew.-Teile Reaktionsgemisch. Die HPLC-Analyse des Reaktionsgemisches ergab 19,8 % 4,6-Dichlorpyrimidin, entsprechend einer Ausbeute von 86,7 % der Theorie.

15

Beispiel 7

In einem Rührgefäß wurden 110 Gew.-Teile Chlorbenzol, 26,1 Gew.-Teile 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin und 45,8 Gew.-Teile Phosphorpentachlorid vorgelegt. Danach wurde unter Rühren auf 100°C erhitzt. Nach einer Stunde bei 100°C wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und so 175,9 Gew.-Teile Reaktionsgemisch erhalten. Dessen HPLC-Analyse ergab einen Gehalt von 16,6 % 4,6-Dichlorpyrimidin, was eine Ausbeute von 98,0 % der Theorie entspricht.

20

Beispiel 8

25

In einem Rührgefäß wurden 100 Gew.-Teile Acetonitril 14,5 Gew.-Teile 4-Chlor-6-methoxypyrimidin und 0,03 Gew.-Teile Wasser vorgelegt und unter Rühren bei 80°C im Verlaufe von 10 Stunden mit 37 Gew.-Teilen Chlorwasserstoff begast. Danach wurde eine HPLC-Probe genommen. Diese zeigte an, daß das 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin nahezu vollständig umgesetzt und 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin entstanden war.

30

Das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde bei 80°C gerührt und im Verlaufe von 1 Stunde 30,7 Gew.-Teile Phosphoroxychlorid gleichmäßig schnell zugefügt. Nach 15 Minuten nachrühren wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt. Man erhielt einen
5 braunen Rückstand, der dreimal mit je 5 Gew.-Teilen Methylcyclohexan extrahiert wurde. Das Einengen der vereinigten Methylcyclohexanextrakte ergab einen hellbeigen festen Rückstand an 4,6-Dichlorpyrimidin. Auswaage: 14,2 Gew.-Teile HPLC-Gehalt 98,9 %, entsprechend einer Ausbeute von 94,3 % der Theorie.

10 Beispiel 9

Das Verfahren des Beispiels 8 wurde wiederholt. Nach der Zugabe von 30,7 Gew.-Teilen und 15-minütigem Nachrühren wurden 21 Gew.-Teile Phosphorpentachlorid portionsweise zugegeben. Man rührte noch 30 Minuten nach und destillierte den
15 Ansatz komplett auf analoge Weise wie in Beispiel 4. Man erhielt 13,9 Gew.-Teile 4,6-Dichlorpyrimidin und einen HPLC-Gehalt von 99,1 %. Das entspricht einer Ausbeute von 92,4 % der Theorie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin mit einem Säurechlorid umsetzt.
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Säurechlorid PCl_3 , POCl_3 , PCl_5 , R-PCl_2 , R-PCl_4 , R-POCl_2 und R_3PCl_2 , wobei R für gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl oder gegebenenfalls substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl steht, Säurechloride der Formel $\text{R}'\text{-CO-Cl}$ mit $\text{R}' = \text{Chlor}$,
10 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkoxy, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryloxy, $-\text{O-CCl}_3$, $-\text{CO-Cl}$, $\text{C}_5\text{-C}_{11}$ -Heteroaryloxy mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, wobei die Alkoxy-, Aryloxy- und Hetaryloxyreste gegebenenfalls substituiert sein können sowie SOCl_2 einsetzt.
- 15 3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das benötigte Säurechlorid in situ erzeugt.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin in isolierter Form oder in Form eines Reaktionsgemisches einsetzt, das 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin enthält.
20
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens 1 mol Säurechlorid pro Mol 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin einsetzt.
- 25 6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man ein aliphatisches Lösungsmittel, ein aromatisches Lösungsmittel, ein Nitril, ein N-haltiges Lösungsmittel, einen Ether oder einen Polyether als Lösungsmittel einsetzt.
- 30 7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen im Bereich 0 bis 200°C durchführt.

8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei einem Druck im Bereich 0,1 bis 50 bar durchführt.
- 5 9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Säurechlorid gegebenenfalls mit einem Lösungsmittel vorlegt und 4-Chlor-6-hydroxypyrimidin zufügt.